

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2015

УДК [616.98: 578.891]-0 36.12-085.281-035-037

В.М. Козько, А.Є. Бондар, Г.О. Соломенник, Н.В. Анциферова, Л.М. Амеліна, Д.Б. Пеньков

ПРОГНОЗ ЕФЕКТИВНОСТІ І ТАКТИЧНИЙ ВИБІР ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Харківський національний медичний університет, Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня,
Харківський обласний спеціалізований гепатологічний центр

Представлено результати обстеження 78 хворих на хронічний гепатит С за допомогою HCV ГеноФіброТесту. На підставі аналізу вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді залежно від генотипу HCV та стадії фіброзу наведено рекомендації щодо тактики противірусної терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, прогнозування, HCV ГеноФіброТест, тактика противірусної терапії.

Нині в Україні для лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) найчастіше використовують стандартну противірусну терапію (ПВТ) препаратами пегільованих інтерферонів-альфа в поєднанні з рибавірином. Реалізовується «Державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року» також передбачає застосування тільки стандартної ПВТ.

Застосування стандартної ПВТ дає змогу досягнути стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у хворих на ХГС, інфікованих генотипом 1 HCV, у 42-46 % випадків, інфікованих генотипом 2/3 HCV – у 76-82 % [1]. Впровадження в клінічну практику інгібіторів NS3/4A протеази HCV (Боцепревір, Телапревір) дало змогу істотно підвищити ефективність ПВТ у хворих на ХГС із генотипом 1 [1-4]. Однак висока вартість потрібної терапії обмежує її широке використання. Нові препарати прямої противірусної дії (Софосбувір, Симепревір, Даклатасвір та ін.) в Україні недоступні через відсутність реєстрації.

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим і дітям. Вірусний гепатит С», показаннями до ПВТ у дорослих хворих на ХГС є: наявність маркерів реплікації вірусу (РНК HCV); виражений фіброз ($\geq F2$ за METAVIR) і наявність некрозапальних змін у тканині печінки незалежно від активності трансаміназ – у таких випадках призначення лікування є обов'язковим; відсутність аутоімунних, неврологічних, психічних захворювань і некомпенсованих захворювань внутрішніх органів;

лікування дорослих призначається залежно від генотипу вірусу гепатиту С; ступеня ураження печінки; факторів, які обтяжують перебіг хвороби, і таких, що впливають на ПВТ, відповіді на лікування і побічних реакцій, які можуть виникнути протягом терапії, та з урахуванням термінів лікування [5].

Однак, окрім оцінки показань і протипоказань, слід враховувати прогноз ефективності ПВТ для вибору оптимальної терапевтичної тактики, схеми лікування, формування черговості в листі очікування ПВТ в межах Державної програми. Найбільш значущими предикторами стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) до початку ПВТ є: генотип HCV, поліморфізм гена IL28B, стадія фіброзу печінки, ступінь активності запального процесу, вихідний рівень вірусного навантаження [6, 7].

У зв'язку з цим, актуальним залишається індивідуальне прогнозування ефекту стандартної ПВТ для визначення лікувальної тактики у хворих на ХГС.

Мета дослідження – прогнозування ефективності та вибір тактики ПВТ у хворих на ХГС на підставі комплексної оцінки предикторів СВВ.

Пацієнти і методи

Дослідження проводилося на базі обласного спеціалізованого гепатологічного центру обласної клінічної інфекційної лікарні – клініки інфекційних хвороб ХНМУ в 2013-2015 рр. Обстежено 78 хворих на ХГС. Серед них чоловіків – 35 (44,9 %), жінок – 43 (55,1 %); середній вік ($39,8 \pm 1,31$) років. Прогностична оцінка досягнення СВВ проводилася на основі HCV ГеноФіброТесту (Biopredictive, Франція), що включає стать, вік, стадію фіброзу, ступінь активності (за METAVIR), поліморфізм гена IL28B, генотип HCV і рівень вірусного навантаження (ПЛР, Real-time, Roshe). Усіх пацієнтів було розділено на дві групи на підставі генотипу HCV: перша група – 66 (84,6 %) хворих з генотипом 1 HCV (28 чоловіків (42,4 %), 38 жінок (57,6 %); середній вік ($39,0 \pm 1,4$) років), друга група – 12 (15,4 %) хворих з генотипом 2/3 HCV (7 чоловіків (58,3 %), 5 жінок (41,7 %); середній вік ($44,2 \pm 3,7$) років).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічну характеристику обстежених хворих подано у таблиці 1. Серед пацієнтів першої групи стадію фіброзу F0-F1 виявлено у 41 (62,1 %) хворого, стадії фіброзу F \geq 2 – у 25 (37,9 %). Стадію фіброзу F4, відповідну цирозу печінки, визначено у 10 (15,1 %) хворих. Відсутність активності запального процесу (A0) зафіксовано у 14 (21,2 %) пацієнтів, мінімальну активність (A1) – у 19 (28,8 %), помірну (A2) – у 9 (13,6 %), високу – у 24 (36,4 %). Низьке вірусне навантаження (HCV РНК <600 тис. МО/мл) відзначалося у 20 (30,3 %) пацієнтів, високе (HCV РНК \geq 600 тис. МО/мл) – у 46 (69,7 %). Генотип IL28B C/C визначено у 15 (22,7 %) хворих, C/T – у 36 (54,6 %), T/T – у 15 (22,7 %).

Серед хворих другої групи стадію фіброзу F0-F1 визначено у 4 (33,3 %), стадії фіброзу F \geq 2 – у 8 (66,7 %). Стадію фіброзу F4 діагностовано у 3 (25,0 %) пацієнтів. Відсутність активності запального процесу (A0) зафіксовано в 1 (8,3 %) хворого, мінімальна активність (A1) не реєструвалася, помірна активність (A2) – у 2 (16,7 %), висока – у 9 (75,0 %). Низьке вірусне навантаження (HCV РНК <600 тис. МО/мл) відзначалося у 7 (58,3 %) пацієнтів, високе (HCV РНК \geq 600 тис. МО/мл) – у 5 (41,7 %). Генотип IL28B C/C визначено у 6 (50,0 %) хворих, C/T – у 5 (41,7 %), T/T – в 1 (8,3 %).

Отже, враховуючи стадію фіброзу (F \geq 2), 25 (37,9 %) хворим першої групи і 8 (66,7 %) хворим другої групи призначення ПВТ є обов'язковим.

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих на ХГС

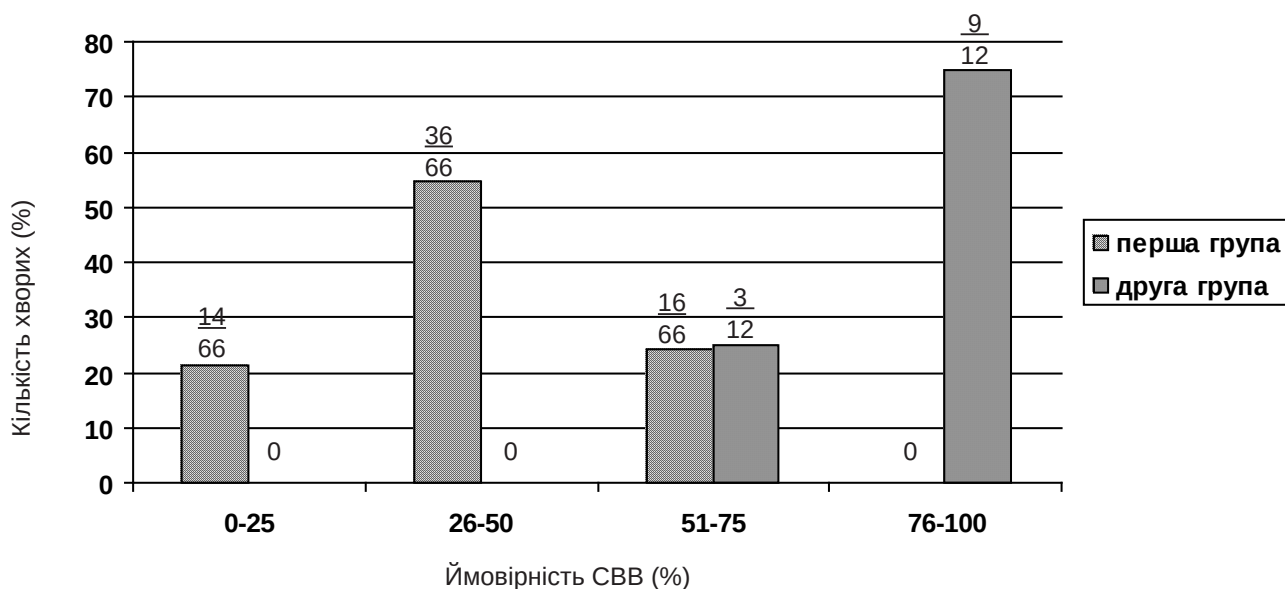
Характеристика пацієнтів	Перша група	Друга група
Кількість хворих	66 (84,6 %)	12 (15,4 %)
Вік, роки	39,0 \pm 1,41 (21–67)	44,25 \pm 3,7 (29–66)
Стать:		
чоловіки	28 (42,4 %)	7 (58,3 %)
жінки	38 (57,6 %)	5 (41,7 %)
Стадія фіброзу (METAVIR):		
F0	34 (51,5 %)	3 (25 %)
F1	7 (10,6 %)	1 (8,3 %)
F2	10 (15,1 %)	3 (25 %)
F3	5 (7,6 %)	2 (16,7 %)
F4	10 (15,1 %)	3 (25 %)
Ступінь активності (METAVIR):		
A0	14 (21,2 %)	1 (8,3 %)
A1	19 (28,8 %)	0
A2	9 (13,6 %)	2 (16,7 %)
A3	24 (36,4 %)	9 (75,0 %)
Вірусне навантаження:		
HCV РНК <600 тис. МО/мл	20 (30,3 %)	7 (58,3 %)
HCV РНК \geq 600 тис. МО/мл	46 (69,7 %)	5 (41,7 %)
Генотип IL28B:		
C/C	15 (22,7 %)	6 (50,0 %)
C/T	36 (54,6 %)	5 (41,7 %)
T/T	15 (22,7 %)	1 (8,3 %)

Ймовірність досягнення СВВ, за даними HCV ГеноФіброТеста, у хворих першої групи становила (36,7 \pm 1,95) % (від 13 до 75 %), у хворих другої групи – (79,3 \pm 4,1) % (від 51 до 94 %). Для детальнішого аналізу отриманих результатів проведено оцінювання ймовірності досягнення СВВ у діапазонах 0–25 %, 26–50 %, 51–75 % і 76–100 % (мал. 1). У першій групі ймовірність СВВ 0–25 % відзначалася у 14 (21,2 %) хворих, 26–50 % – у 36 (54,5 %), 51–75 % – у 16 (24,2 %). У жодного пацієнта першої групи ймовірність СВВ понад 75 % не зафіксовано. Навпаки, у хворих другої групи не реєструвалася ймовірність СВВ мен-

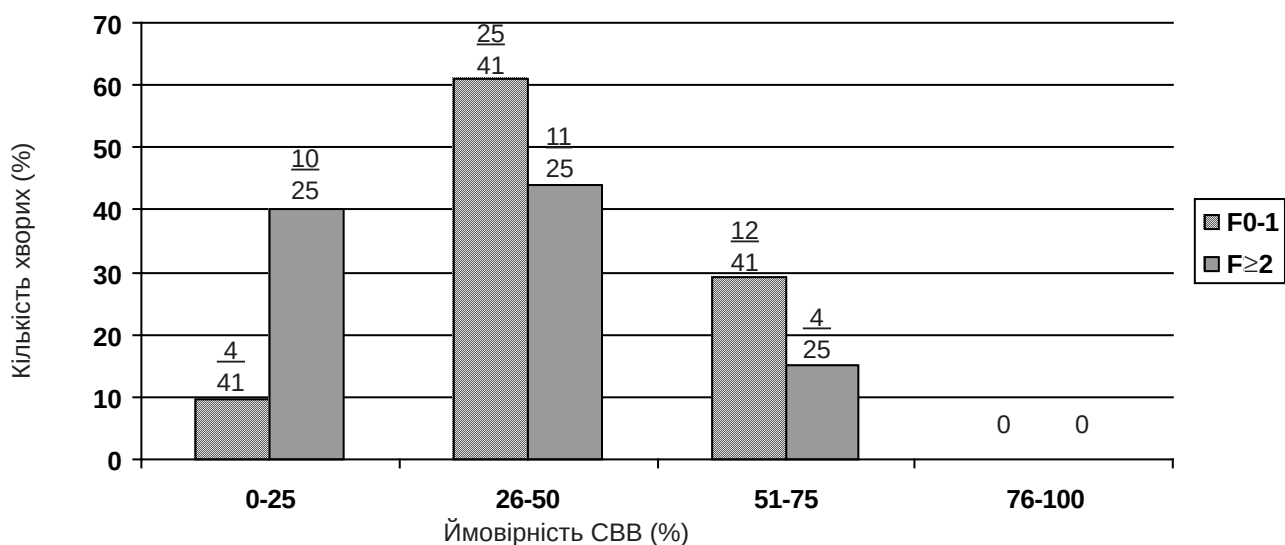
ше 50 % і становила 51–75 % у 3 (25 %) пацієнтів, 76–100 % – у 9 (75 %).

У пацієнтів першої групи проаналізовано ймовірність досягнення СВВ залежно від стадії фіброзу (мал. 2). Серед хворих зі стадією фіброзу F0-F1 ймовірність СВВ 0–25 % відзначено у 4 (9,8 %), 26–50 % – у 25 (60,9 %), 51–75 % – у 12 (29,3 %). У пацієнтів зі стадією фіброзу F \geq 2 ймовірність СВВ 0–25 % визначено у 10 (40 %), 26–50 % – у 11 (44 %), **51–75 % – у 4 (16 %)**. Отже, планування стандартної ПВТ доцільно лише для 16 (24,2 %) хворих першої групи, у тому числі 4 (16 %), для яких проведення ПВТ є обов'язковим.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Ймовірність СВВ за даними ГеноФіброТесту.



Мал. 2. Ймовірність СВВ у хворих I групи, за даними HCV ГеноФіброТесту залежно від стадії фіброзу.

Отже, враховуючи стадію фіброзу і ймовірність досягнення СВВ, пацієнтів з генотипом 1 HCV можна розділити на три категорії: I категорія (16 осіб; 24,2 %) – пацієнти з високою ймовірністю досягнення СВВ (понад 50 %) незалежно від стадії фіброзу, яким можна проводити стандартну ПВТ; II категорія (21; 31,8 %) – пацієнти зі стадією фіброзу F≥2 і низькою ймовірністю СВВ (до 50 %), для яких показане планування потрібної ПВТ або застосування препаратів прямої противірусної

дії; III категорія (29; 43,9 %) – пацієнти зі стадією фіброзу F0-F1 і низькою ймовірністю СВВ (до 50 %), у яких ПВТ можна відкласти.

Зважаючи на високу ймовірність досягнення СВВ у другій групі, планування стандартної ПВТ показане усім пацієнтам.

Висновки

1. Комплексна оцінка предикторів СВВ за допомогою HCV ГеноФіброТесту дає змогу прогнозувати ефектив-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ність стандартної ПВТ і визначати терапевтичну тактику у хворих на ХГС.

2. Плануючи й оформляючи лист очікування ПВТ у хворих з генотипом 1 HCV, доцільно здійснювати поділ на три категорії за стадією фіброзу та ймовірністю досягнення СВВ: I – пацієнти, яким показана стандартна ПВТ, II – пацієнти, яким показана потрібна терапія, III – пацієнти, у яких ПВТ можна відкласти.

3. Стандартна ПВТ у разі досягнення СВВ понад 50 % показана 24,2 % хворих з генотипом 1 і всім пацієнтам з генотипом 2/3 HCV.

Література

1. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure / J.M. Pawlotsky, J.J. Feld, S. Zeuzem, J.H. Hoofnagle // J. Hepatology. – 2015. – Vol. 62. – S87-99.
2. Hepatology 2015 / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.] // Clin. Nextbook. – 2015. – S650.
3. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection / [F. Poordad, J.Jr. McCone, B.R. Bacon et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1195-1206.
4. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients / [P. Ramachandran, A. Fraser, K. Agarwal et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 647-662.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С, 2014. (Наказ МОЗ України № 233 від 02.04.2014).

6. HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C / [J.M. Costa, D. Telehin, M. Munteanu et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 35, N 3. – P. 204-213.

7. Зайцев И.А. Прогнозирование результатов противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / И.А. Зайцев // Гепатология. – 2013. – № 2. – С. 4-13.

PROGNOSIS OF EFFECTIVENESS AND CHOICE OF ANTIVIRAL THERAPY TACTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.M. Kozko, O.Ye. Bondar, H.O. Solomennyyk, N.V. Antsyferova, L.M. Amelina, D.B. Penkov

SUMMARY. The results of examination of 78 patients with chronic hepatitis C with the HCV GenoFibroTest using were presented in the article. Recommendations for antiviral therapy tactics based on analysis of probability of getting sustained virological response according to the HCV genotype and the stadium of fibrosis were given.

Key words: chronic hepatitis C, prognosis, HCV GenoFibroTest, tactics of antiviral therapy.

Отримано 22.03.2015 р.

© Кірієнко В.Т., Зайцев І.А., Потій В.В., 2015
УДК 616.36-002-022.6+615.281

В.Т. Кірієнко, І.А. Зайцев, В.В. Потій

ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ПРИ 2,3 ГЕНОТИПІ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С: КЛІНІЧНИЙ ТА ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,
Національний медичний університет ім. Богомольця, м. Київ

Проведена оцінка порівняльної клінічної та економічної ефективності двох схем противірусної терапії хронічного гепатиту С, 2/3 генотипу вірусу HCV. Пацієнти групи А (n=25) отримували комбінацію інтерферону- α і рибавіріну, пацієнти групи Б (n=36) – пегільованого інтерферону- α з рибавірином. Частота досягнення ранньої вірусологічної відповіді і відповіді на момент закінчення курсу терапії склала 80,0 і 94,3 %,

СВВ – 72,0 і 91,7 % у групах А і Б відповідно ($p>0,05$ для всіх показників). Порівняльний фармакоекономічний аналіз двох схем противірусної терапії ХГС, генотип 2/3, продемонстрував, що більша ефективність витрат характерна для комбінованої терапії ІФН- α + рибавірин. Ця схема терапії має значну економічну перевагу, якщо лікування хворих фінансується за рахунок національних програм і ставиться завдання